

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Utilizzo del test per la quantificazione dell'M2-PK fecale nell'ambito di un programma di screening per il carcinoma coloretale in soggetti positivi al FIT

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/1624279> since 2018-10-30T17:45:42Z

Published version:

DOI:10.1007/s13631-016-0120-z

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

This is an author version of the contribution published on:

Questa è la versione dell'autore dell'opera:

[Riv Ital Med Lab, 12, 2016, 10.1007/s13631-016-0120-z]

*ovvero [Fabrizio Maria Gili, Luca Cabianca, Gian Paolo Caviglia, 12, Springer, 2016,
pagg.119-121]*

The definitive version is available at:

La versione definitiva è disponibile alla URL:

[<https://www.springer.com/biomed/journal/13631>]

**Utilizzo del test per la quantificazione dell'M2-PK fecale nell'ambito di un
programma di screening per il carcinoma coloretale in soggetti positivi al FIT**

*Faecal M2-PK quantitation in FIT positive subjects in the setting of colorectal cancer
screening program*

Fabrizio Maria Gili^{a*}, Luca Cabianca^a, Gian Paolo Caviglia^b

^a Centro di Prevenzione Oncologica (CPO Piemonte), AOU Città della Salute e della Scienza di Torino,
Torino, Italia

^b Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia

* Fabrizio M. Gili, Centro di Prevenzione Oncologica (CPO Piemonte), AOU

Città della Salute e della Scienza, Via San Massimo 24, 10100 Turin, Italy, Tel: 0039 011 6333621,

E-mail: fgili@cittadellasalute.to.it

Parole chiave: carcinoma coloretale; sangue occulto; isoforma tipo M2 della piruvato chinasi; screening

Keywords: *colorectal cancer; occult blood; M2-type pyruvate kinase; screening*

Il carcinoma coloretale (CCR) rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità per tumori nei Paesi Occidentali [1]. Più del 90% dei CCR si sviluppano a partire da polipi adenomatosi, lesioni precancerose che in tempi più o meno lunghi possono evolvere verso lesioni maligne [2]. Attualmente, la maggior parte dei programmi di *screening* per il CCR attivi in Italia adottano il test immunochimico per la ricerca del sangue occulto fecale (FIT) con cadenza biennale come test di primo livello offerto alla popolazione generale [3]. I soggetti positivi al FIT vengono invitati a sottoporsi alla colonscopia totale, esame considerato il *gold standard* per la diagnosi di CCR [4]. Tuttavia, sia il FIT che la colonscopia presentano una serie di limiti inclusi la bassa sensibilità e specificità per il primo e la scarsa accettabilità, l'invasività e l'elevato costo dell'ultimo [5].

L'isoforma tipo M2 dell'enzima piruvato chinasi (M2-PK) è la forma dimerica dell'enzima piruvato chinasi, enzima tetramerico che ricopre un ruolo chiave nel metabolismo del glucosio. L'M2-PK viene espressa dalla cellule neoplastiche coliche e rilasciata nel lume intestinale; può essere quindi facilmente ricercata e quantificata con metodiche immunoenzimatiche (ELISA) [6].

Il presente studio si pone l'obiettivo di valutare la *performance* dell'M2-PK fecale nell'ambito di un progetto di *screening* per il CCR quale esame di secondo livello su soggetti positivi al FIT.

Da Giugno 2013 a Giugno 2014, un totale di 197 soggetti asintomatici (età mediana 65 [59-70] anni) risultati positivi al FIT (*cut-off* di positività di 100 ng di emoglobina per ml) nel contesto del programma di *screening* per il CCR (Centro di Prevenzione Oncologica [CPO] Piemonte, Città della Salute e della Scienza di Torino) hanno accettato di partecipare al presente studio prospettico. Ai partecipanti è stato chiesto di raccogliere un campione di feci formate o semi-formate per la quantificazione dell'M2-PK con apposito dispositivo (M2-PK Quick-Prep[®], Schebo® Biotech AG, Giessen, Germania) prima della valutazione endoscopica. La misurazione della concentrazione fecale dell'M2-PK è stata effettuata per ogni campione in duplicato mediante metodica ELISA (Tumor M2-

PKÎ ELISA Stool Test, Schebo® Biotech AG, Giessen, Germania). Come riportato dal produttore, il test ha un *range* dinamico lineare da 1.0-20.0 unità/mL (U/mL) con un coefficiente di variazione intra/inter-saggio pari a 5.3% (3.0-7.9%) e 6.8% (4.4-9.4%), rispettivamente. Le colonscopie sono state eseguite nel Servizio di Endoscopia dell'Ospedale Molinette, Città della Salute e della Scienza di Torino, durante sessioni dedicate allo *screening*. Tutti i polipi identificati sono stati rimossi ed analizzati in cieco da un anatomo-patologo esperto secondo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [7].

Complessivamente, su 197 soggetti positivi al FIT che si sono sottoposti a colonscopia, sono stati diagnosticati 52 (26%) adenomi e 18 (9%) CCR, mentre 127 soggetti (64%) non presentavano lesioni neoplastiche. I livelli mediani di M2-PK sono risultati significativamente diversi fra i gruppi; i valori mediani dei soggetti con reperto normale, con adenoma e con CCR erano rispettivamente 2.0 (0-4.0) U/mL, 4.0 (3.2-5.5) U/mL e 11.0 (3.6-17.6) U/mL (Fig. 1).

All'analisi ROC sono emersi valori moderati di accuratezza diagnostica per l'M2-PK nella discriminazione fra soggetti con reperto normale e adenoma (AUC=0.636), adenoma e CCR (AUC=0.701) e reperto normale e presenza di neoplasia (AUC=0.682). Un valore buono di accuratezza diagnostica è emerso per la discriminazione tra soggetti senza lesioni e soggetti con CCR (AUC=0.813). I valori di *cut-off* con i relativi valori di sensibilità (Se) e specificità (Sp) sono riportati in Tabella 1. Applicando un *cut-off* di 4 U/mL, risultavano positivi al test 25 casi di adenoma su 52 (48%) e 13 casi di CCR su 18 (72%) per un totale di 38 casi di neoplasia correttamente diagnosticati su 70 (54%). Il rapporto di verosimiglianza positivo (RV+) per diagnosi di neoplasia e CCR risultano rispettivamente di 1.54 e 1.85. Su 127 soggetti senza lesioni neoplastiche, 82 risultavano negativi al test (65%). Applicando un *cut-off* di 8 U/mL risultavano positivi al test 11 casi di adenoma su 52 (21%) e 12 casi di CCR su 18 (67%) per un totale di 23 casi di neoplasia correttamente diagnosticati su 70

(33%). L'ORV+ per diagnosi di neoplasia e CCR risultano rispettivamente di 2.56 e 4.46. Su 127 soggetti senza lesioni neoplastiche, 111 risultavano negativi al test (87%).

Nel presente studio, il FIT risulta positivo in una quota consistente di casi senza lesioni neoplastiche all'approfondimento colonscopico, contribuendo così ad aumentare i carichi di lavoro delle unità endoscopiche e di conseguenza i tempi di attesa che arrivano talvolta a superare i 90 giorni di calendario. Precedentemente, Parente et al hanno valutato l'efficacia dell'uso combinato di FIT e M2-PK come strumento per gestire le liste di attesa per la colonscopia [8]. L'uso di un *cut-off* pari a 10 U/mL consentiva di raggiungere un valore predittivo positivo (VPP) per CCR di 79%. Nel presente studio, l'utilizzo di un *cut-off* di 8 U/mL rispetto a quello indicato dal produttore (4 U/mL) permette di raggiungere un VPP per CCR di 31% vs 16%, senza ridurre sensibilmente il valore predittivo negativo (70% vs 72%). Risulta importante tener presente che lo studio di Parente et al includeva soggetti sintomatici, mentre il nostro studio è stato effettuato su una popolazione potenzialmente sana risultata positiva al FIT nell'ambito di un programma di *screening* per il CCR. Questo aspetto comporta una diversa prevalenza di neoplasie e conseguentemente spiega i diversi VPP individuati nei due studi.

I principali limiti del presente lavoro sono rappresentati dal limitato numero di soggetti inclusi e dalla natura monocentrica dello studio che non permettono di trasferire completamente i risultati ottenuti ad altre realtà. Tuttavia, va sottolineato che i soggetti inclusi nello studio rappresentano solo il 10% dell'intera popolazione che ha aderito al programma di *screening* per il CCR sottoponendosi alla ricerca del sangue occulto nelle feci, ma ineleggibile in quanto negativa al FIT.

In conclusione, riteniamo che il test M2-PK fecale, effettuato su individui afferenti allo screening risultati positivi al FIT non si riveli adatto quale esame filtro dedicato alla medesima applicazione in quanto verrebbero esclusi dall'esame di approfondimento circa il 30% dei soggetti con CCR, ma possa essere proficuamente utilizzato nello stabilire una priorità per l'accesso alla

colonscopia. Studi futuri associati ad analisi di costi dovranno verificare la validità di questo tipo di approccio nell'ambito di programmi di screening per CCR.

Conflitti di interesse

Gli autori Fabrizio Maria Gili, Luca Cabianca e Gian Paolo Caviglia dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

Studi condotti su esseri umani e animali

Tutte le procedure descritte nello studio e che hanno coinvolto esseri umani sono state attuate in conformità alle norme etiche stabilite dalla dichiarazione di Helsinki del 1964 e successive modifiche.

Consenso informato

Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti inclusi nello studio.

Bibliografia

1. Zubero MB, Arana-Arri E, Pijoan JI, Portillo I, Idigoras I, López-Urrutia A et al (2014) Population-based colorectal cancer screening: comparison of two fecal occult blood test. *Front Pharmacol* 4:175.
2. Fraser CG, Rubeca T, Rapi S, Chen LS, Chen HH (2014) Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. *Clin Chem Lab Med* 52:1211-1216.
3. Zorzi M, Fedato F, Naldoni C, Sassatelli R, Sassoli De' Bianchi P, Senore C et al (2009) Screening for colorectal cancer in Italy: 2007 survey. *Epidemiol Prev* 33:S57-74.
4. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I et al (2013) European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 45:51-59.
5. Tonus C, Sellinger M, Koss K, Neupert G (2012) Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 18:4004-4011.
6. Caviglia GP, Cabianca L, Fagoonee S, Gili FM (2016) Colorectal cancer detection in an asymptomatic population: faecal immunochemical test for haemoglobin vs. faecal M2-type pyruvate kinase. *Biochem Med (Zagreb)* 26:114-120.
7. Hamilton S, Aaltonene L (2000) Pathology and genetics. Tumours of the digestive system. World Health Organization classification of tumours. 2nd ed. Lyon: International Agency for research on Cancer.
8. Parente F, Marino B, Ilardo A, Fracasso P, Zullo A, Hassan C et al (2012) A combination of faecal tests for the detection of colon cancer: a new strategy for an appropriate selection of

referrals to colonoscopy? A prospective multicenter Italian study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24:1145-1152.

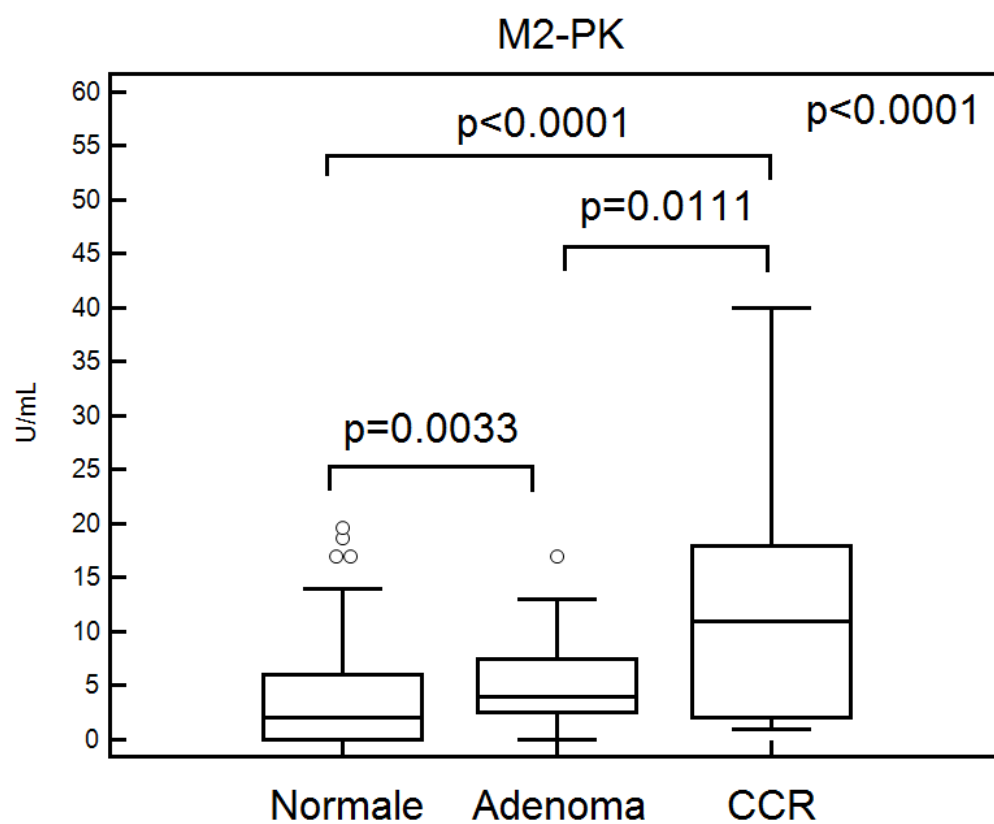
Tabella 1. Accuratezza diagnostica dell'αM2-PK fecale nella discriminazione dei vari gruppi di soggetti in funzione della diagnosi endoscopica/istologica

	AUC	<i>Cut-off</i> (U/mL)	Se (%)	Sp (%)
Normale vs Adenoma	0.636	>4.0	48	65
Normale vs CCR	0.813	>8.0	67	87
Adenoma vs CCR	0.701	>8.0	67	79
Normale vs Neoplasia	0.682	>4.0	54	65

Abbreviazioni: AUC, area sottesa alla curva; CCR, carcinoma coloretale; Se, sensibilità; Sp, specificità.

Per la valutazione dell'accuratezza diagnostica (AUC) dell'αM2-PK fecale e i relativi valori ottimali di *cut-off* è stata effettuata un'analisi delle curve ROC (*Receiver Operating Characteristic*). I valori di *cut-off* indicati sono quelli che massimizzano i valori di sensibilità e specificità.

Figura 1. Valori mediani di M2-PK fecale in funzione della diagnosi endoscopica/istologica



Abbreviazioni: CCR, carcinoma coloretale; M2-PK, isoforma tipo M2 della piruvato chinasi, U/mL, unità/mL.

Tutti i valori di p sono stati calcolati mediante test di Kruskal-Wallis.